

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

EFEITOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DA CETAMINA E MIDAZOLAM
INTRANASAL EM GALINHAS DOMÉSTICAS

MAURÍLIO KENNEDY FEITOZA SOARES

Areia – PB

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**EFEITOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DA CETAMINA E MIDAZOLAM
INTRANASAL EM GALINHAS DOMÉSTICAS**

Maurílio Kennedy Feitoza Soares

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Medicina Veterinária
pela Universidade Federal da Paraíba, sob
orientação do Prof. Dr. Felipe Nael Seixas.

Areia – PB

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

MAURÍLIO KENNEDY FEITOZA SOARES

**EFEITOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DA CETAMINA E MIDAZOLAM
INTRANASAL EM GALINHAS DOMÉSTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção
do título de Bacharel em Medicina Veterinária, pela Universidade Federal da Paraíba.

Aprovado em:

Nota:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Felipe Nael Seixas

M. V. MSc. Rafael Lima de Oliveira,
DCV/CCA/UFPB

Médica Veterinária Thaís Ribeiro Félix

Areia-PB

2018

DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista primeiramente a Deus, por ter me permitido chegar até aqui, aos meus pais, Maurício Soares da Fonseca Sobrinho e Kalina Lúcia Lino Feitoza Soares, ao meu irmão, Cícero Kamillo Feitoza Soares, que sempre estiveram presentes durante este percurso, repassando sempre seus conhecimentos para que fizesse o melhor de mim, e aos meus avós, que sempre me apoiaram e me motivaram.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por todas as vitórias conquistadas até aqui, por ter me permitido chegar onde cheguei. Sabia que esta caminhada não seria fácil e não teria conseguido se Ele não houvesse colocado tantas pessoas especiais no meu caminho.

Agradeço imensamente aos meus pais, Maurício Soares da Fonseca Sobrinho e Kalina Lígia Lino Feitoza Soares, e ao meu irmão Cícero Kamillo Feitoza Soares. Sem os esforços de cada dia deles eu não chegaria onde cheguei. Sempre fizeram de tudo por mim - em nenhum momento me disseram um não. Sempre que precisei, por qualquer motivo que fosse, tudo era muito bem pensado, e se não desse certo, era porque não era a hora. Sempre me escutaram, seja nos momentos bons ou ruins, levantando-me quando algo não dava certo. Eu poderia passar dias e dias escrevendo sobre vocês, mas o que eu quero mesmo é agradecer por tudo, e dizer que esta vitória é de vocês, é para vocês.

Obrigado aos meus avós, tios, tias, primos e primas, que sempre me incentivaram a fazer aquilo que eu queria e me apoiaram até esta conquista - em especial a meus avós.

À Kathryn Nóbrega Arcoverde, pela imensa paciência que teve comigo, sempre estando ao meu lado, tanto nos dias bons quanto nos dias ruins, dando-me puxões de orelha no que estava errado ou me elogiando no que estava certo, tentando me colocar para frente, nunca esquecendo o que passou, sempre enfrentando vários obstáculos ao meu lado. Agradeço também a sua família, pelo apoio e toda consideração que tiveram comigo.

Obrigado à minha orientadora, profa. Dra. Simone Bopp, por quem tenho uma admiração enorme pela mulher que é, continuamente buscando o melhor para todos. Obrigado por toda paciência que teve comigo. Obrigado por em nenhum momento medir esforços para repassar todo seu conhecimento. Obrigado por tudo.

Obrigado ao prof. Dr. Felipe Nael Seixas, por aceitar ser meu orientador enquanto professora Simone Bopp se encontra de licença.

Obrigado ao médico veterinário MSc. Rafael Lima de Oliveira e à médica veterinária Thaís Ribeiro Félix, por aceitarem participar da minha banca avaliadora deste trabalho.

Agradeço ao professor Walter Esfrain e a Hélio Andrade, pela ajuda no desenvolvimento da estatística deste trabalho.

Agradeço a minha família da Anestésio: professora Simone Bopp, Thaís Ribeiro, Roberta Ferreira, Kathryn Nóbrega, Julliany Gomes, Ricardo Nilton, por todo o apoio durante todo esse tempo, seja ele em estágio, projetos ou dia a dia... e pela paciência também.

Agradeço a todos os professores que fizeram parte dessa formação, todo o apoio que tive dentro dessa Universidade, os conhecimentos repassados, os puxões de orelha, as conversas e a torcida para que eu me desse bem na vida.

Agradeço aos meus amigos Rubeilson dos Santos, Daniel Augusto, Elidiane dos Santos, Cely Raquel, Lis de Sousa, Ilda Mayara, Nailson de Andrade, Fábio Júnior, Alysson Gurjão, Jonas dos Santos, Yasmim Costa, José Paulo, José de Jesus, Silmara Andrade, Ana Clarisse, Alexandra Melo, Antônio Rodrigues (Digo) - tendo este último me ajudado muito a escrever este trabalho; dias e dias escrevendo e ele sempre me ajudando: a todos vocês um muito obrigado. Vocês são verdadeiros irmãos dentro desta Universidade. Pessoas com um coração enorme, e que o sucesso é só questão de tempo para todos.

A todos os meus colegas da turma 2012.2, que sempre estiveram juntos nessa batalha de todos os dias... noites estudando, alguns aperreios: muito obrigado a todos.

Aos técnicos do Hospital Veterinário Rafael Lima, Daniela Lafetá, Karla Malta, Ruy Brayner por todo apoio que me deram durante o curso, por suas amizades, jantas, conversas e conselhos.

Agradeço ao Setor de Avicultura, por haver cedido os animais para o experimento; ao professor Fernando Guilherme Perazzo Costa e a seu orientando, Guilherme Souza Lima, por todo o apoio neste experimento; à Clínica de Grandes Animais, por haver cedido o local para adaptação dos animais, nas pessoas de profa. Sara Vilar, Karla Malta e Ruy Brayner; à Clínica de Pequenos Animais, pela cessão das instalações, para que este experimento pudesse ocorrer, nas pessoas de profa. Simone Bopp e prof. Felipe Nael Seixas; ao Setor de Patologia Clínica, pela realização dos exames dos animais, na pessoa de Débora Ângelo; ao Laboratório de Patologia Animal, pela confecção das lâminas histopatológicas, nas pessoas de prof. Ricardo Barbosa Lucena, Rômulo Soares, Temístocles e toda equipe do laboratório.

Agradeço à equipe que realizou este experimento: José de Jesus, Julliany Gomes, Kathryn Nóbrega e professora Simone Bopp. Agradeço muito à Dona Gilma, por todo o suporte dado à equipe do experimento - com o experimento ocorrendo no domingo ou em dias úteis da semana, sempre dava um jeito de ir até o Hospital Veterinário perguntar como estávamos e aparecia com um bolo e refrigerante.

Muita coisa eu tenho para escrever, mas, resumindo, quero agradecer imensamente a todos que estiveram presentes durante todo esse percurso. Muito obrigado!!

Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.

Charles Chaplin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Aplicação do fármaco pela via intranasal em galinhas domésticas (<i>Gallus gallus domesticus</i>).....	19
Figura 2. Frequência respiratória (mpm) de galinhas domésticas tratadas com cetamina e midazolam pela via intranasal.	24
Figura 3. Frequência cardíaca (bpm) de galinhas domésticas tratadas com cetamina e midazolam pela via intranasal.	26
Figura 4. Pressão arterial sistólica (mmHg) de galinhas domésticas tratadas com cetamina e midazolam pela via intranasal.	27
Figura 5. Temperatura cloacal (°C) de galinhas domésticas tratadas com cetamina e midazolam pela via intranasal.	30
Figura 6. Ave sedada com cetamina e midazolam pela via intranasal, após seis minutos da administração.....	31
Figura 7. Epitélio respiratório saudável de galinha doméstica que não recebeu cetamina e midazolam pela via intranasal.	33
Figura 8. Setas indicam presença de edema no epitélio respiratório da narina direita de galinhas domésticas, 24 horas após o tratamento com cetamina e midazolam pela via intranasal.	36
Figura 9. Setas indicam presença de inflamação no epitélio respiratório da narina esquerda de galinhas domésticas, 144 horas após o tratamento com cetamina e midazolam pela via intranasal.	36
Figura 10. Setas indicam presença de hiperplasia no epitélio respiratório das narinas de galinhas domésticas, 72 horas após o tratamento com cetamina e midazolam pela via intranasal.	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Escala para avaliação dos efeitos sedativos de fármacos administrados pela via intranasal em galinhas domésticas (<i>Gallus gallus domesticus</i>) adaptada de Mans <i>et al.</i> (2012).	21
Tabela 2. Frequência respiratória (mpm), seguida de média \pm desvio padrão de galinhas sedadas com cetamina e midazolam pela via intranasal ao longo do tempo. N=12.	23
Tabela 3. Frequência cardíaca (bpm), seguida de média \pm desvio padrão de galinhas sedadas com cetamina e midazolam pela via intranasal ao longo do tempo. N=12.	25
Tabela 4. Pressão arterial sistólica (mmHg), seguidas de média \pm desvio padrão de galinhas sedadas com cetamina e midazolam pela via intranasal ao longo do tempo. N=12.	27
Tabela 5. Temperatura cloacal (°C), seguida de média \pm desvio padrão de galinhas sedadas com cetamina e midazolam pela via intranasal ao longo do tempo. N=12.	29
Tabela 6. Média seguida de valor mínimo e máximo da avaliação dos efeitos sedativos de cetamina e midazolam administrados pela via intranasal em galinhas domésticas. N= 12	31
Tabela 7. Avaliação histopatológica da cavidade nasal de galinhas sedadas com cetamina (narina esquerda) e midazolam (narina direita) pela via intranasal, eutanasiadas após 24 horas. N=6.	34
Tabela 8. Avaliação histopatológica da cavidade nasal de galinhas sedadas com cetamina (narina esquerda) e midazolam (narina direita) pela via intranasal, eutanasiadas após 72 horas. N=6.	34
Tabela 9. Avaliação histopatológica da cavidade nasal de galinhas sedadas com cetamina (narina esquerda) e midazolam (narina direita) pela via intranasal, eutanasiadas após 144 horas. N=6.	35

LISTA DE ABREVIATURAS

bpm: batimentos por minuto
CODEF: comportamentos defensivos
COFUG: comportamento de fuga
DV: dilatação de vasos
ED: edema
EX: exsudato
FC: frequência cardíaca
FCAPT: facilidade na captura
FR: frequência respiratória
GABA: ácido gama-aminobutírico
HER: hiperplasia do epitélio respiratório
IER: inflamação do epitélio respiratório
mg/kg: miligrama por quilograma
mmHg: milímetro de mercúrio
mpm: movimento por minuto
°C: grau Celsius
OLHO: olhos
PAS: pressão arterial sistólica
PC: perda de cílios
PCC: perda de células caliciformes
POCA: posição da cabeça
POCO: posição corporal
RESON: resposta a estímulos sonoros
RETAT: resposta a estímulo tátil
REVIS: resposta a estímulos visuais
T0: valor basal
T1: 15 minutos após a administração dos fármacos
T2: 30 minutos após a administração dos fármacos
T3: 45 minutos após a administração dos fármacos
T4: 60 minutos após a administração dos fármacos
T°C: temperatura em grau Celsius
VOCAL: vocalização
VTESC: vocalização/tentativa de escape

RESUMO

SOARES, Maurílio Kennedy Feitoza, Universidade Federal da Paraíba, janeiro de 2018. **Efeitos clínicos e histopatológicos da cetamina e midazolam intranasal em galinhas domésticas.** Orientador: Felipe Nael Seixas.

Objetivou-se avaliar efeitos cardiorrespiratórios, temperatura cloacal, grau de sedação e achados histopatológicos da cetamina e midazolam intranasal em galinhas domésticas. Utilizaram-se 18 galinhas adultas híbridas que receberam cetamina na dose de 20 mg/kg na narina esquerda e midazolam 1 mg/kg na narina direita. A avaliação da sedação e dos parâmetros fisiológicos foram realizados em doze animais. Antes da aplicação dos fármacos foram aferidos os valores basais (T0) dos parâmetros e determinado o grau de sedação, os mesmos foram mensurados a cada 15 minutos após a administração, durante 60 minutos (T1, T2, T3 e T4). Ao final do experimento todos os animais foram eutanasiados, sendo seis galinhas 24 horas após o tratamento, seis 72 horas após e as outras seis 144 horas após o tratamento, para avaliar lesões agudas e crônicas no epitélio respiratório. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística, empregando-se o programa SAS. Em relação ao T0, FC apresentou diferença significativa em T2, T3 e T4 e TC em T3 e T4. De acordo com a escala adaptada de Mans foi observado que o tratamento utilizado promoveu sedação eficaz. Quanto à avaliação histopatológica, todas as aves apresentaram lesões no epitélio nasal, sem diferença significativa em relação ao tempo de eutanásia e ao tratamento. A via intranasal mostrou-se uma alternativa viável, devido à facilidade de administração; a cetamina junto ao midazolam proporcionaram uma boa sedação e mínimas alterações nos parâmetros fisiológicos, entretanto, a administração destes fármacos causou alterações na mucosa nasal que perduraram até 144 horas após sua administração.

Palavras-chave: benzodiazepínicos; dissociativos; sedação; aves.

ABSTRACT

SOARES, Maurílio Kennedy Feitoza, Federal University of Paraíba - January, 2018. **Clinical and histopathological effects of intranasal ketamine and midazolam in domestic chickens.** Advisor: Felipe Nael Seixas.

The objective of this study was to evaluate the cardiorespiratory effects, cloacal temperature, sedation degree and histopathological findings of the use of intranasal ketamine and midazolam in domestic chickens. Eighteen healthy adult chickens received ketamine at a dose of 20mg / kg in the left nostril, and a dose of midazolam 1mg / kg in the right nostril. The evaluation of physiological parameters and sedative effects were performed in twelve animals. Before the application of the drugs, the baseline values (T0) of the parameters and the degree of sedation were measured, and they were also measured every 15 minutes after administration during 60 minutes (T1, T2, T3 and T4). All animals were euthanized at the end of the experiment, being six chickens euthanized 24 hours after the applications, another six chickens after 72 hours, and the other six chickens after 144 hours, for evaluation of acute and chronic lesions in the respiratory epithelium. The data were submitted to statistical analysis using the SAS program. In relation to T0, FC showed a significant difference in T2, T3, and T4, and TC in T3 and T4. According to the adapted Mans scale it was observed that the treatment used promoted effective sedation. In relation to the histopathological evaluation, all birds presented lesions in the nasal epithelium with no significant difference in relation to the time of euthanasia, nor to the treatment administered in each nostril. The intranasal application proved to be a viable alternative due to the ease of administration; ketamine and midazolam provided a good sedation and minimal changes in physiological parameters, however, the administration of them caused alterations in the nasal mucosa, which lasted up to 144 hours after their administration.

Keywords: benzodiazepines; dissociatives; sedation; birds.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
3	MATERIAL E MÉTODOS	19
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
4.1	Frequência respiratória	23
4.2	Frequência cardíaca	24
4.3	Pressão arterial sistólica.....	26
4.4	Temperatura.....	28
4.5	Avaliação do grau de sedação	30
4.6	Avaliação histopatológica.....	32
5	CONCLUSÕES	38
	REFERÊNCIAS.....	39
	ANEXO A.....	45

1 INTRODUÇÃO

A classe das aves é composta por 27 ordens, 168 famílias e, aproximadamente, 10.000 espécies distribuídas por todo o mundo (GRIMM et al., 2017).

Em aves, o estresse desencadeado pela contenção física resulta em alterações fisiológicas como aumento das frequências respiratória e cardíaca e aumento da temperatura cloacal capazes de levar o animal a óbito, sendo assim o tempo de contenção para as aves deve ser limitado (GREENACRE; LUSBY, 2004). Uma alternativa para aumentar a segurança quanto à contenção física e diminuir o estresse é o uso de fármacos anestésicos, a fim de sedar ou tranquilizar os animais.

O uso de agentes anestésicos em aves domésticas vem crescendo muito nos últimos anos (UZUN et al., 2003). Segundo Hall *et al.* (2001) devido ao fato desses animais estarem se tornando animais de companhia, o anestesista veterinário tem sido desafiado com pacientes que requerem um procedimento anestésico seguro e efetivo para uma ampla variedade de situações clínicas.

Segundo Grimm *et al.* (2017) existe uma grande diversidade quanto à forma, função e modo de vida dentro da ordem de aves e entre espécies selvagens e domesticadas, o que impõe desafios para o controle anestésico das aves que, no entanto, podem ser diminuídos considerando-se e aplicando-se princípios básicos da anatomia, fisiologia e farmacologia aviária. Os sistemas pulmonar e cardiovascular das aves são de crucial importância, visto que tendem a ser fontes de problemas.

A escolha de um bom protocolo de sedação é essencial para diminuir o estresse, pois caso essa escolha não seja bem-feita, pode resultar em óbito do animal. Os principais sedativos e tranquilizantes utilizados em aves são benzodiazepínicos, agonistas alfa-2-adrenérgicos, opióides e fármacos dissociativos (HAWKINS; PASCOE, 2007).

Os benzodiazepínicos causam excelente relaxamento muscular e podem ser usados como fármacos injetáveis ou instilados em mucosa (BIGHAM; MOGHADDAM, 2009; MASSONE, 2011). Os agonistas adrenérgicos do tipo alfa-2 também podem ser empregados em aves, conferindo sedação e analgesia (DURRANI et al. 2009) e os opióides são usados na MPA, principalmente, quando é necessário garantir analgesia (ABOU-MADI, 2001), reduzindo a concentração requerida de anestésico volátil para indução e manutenção da anestesia (CONCANNON et al., 1995; CURRO, 1994; CURRO et al., 1994; ESCOBAR et al., 2012; PAVEZ et al., 2011).

Os anestésicos dissociativos são derivados da fenciclidina que atuam sobre os receptores NMDA, opioides, monoaminérgicos e muscarínicos. Compõem esse grupo a cetamina e a tiletamina, efetivos quando administrados por via intramuscular (GRIMM et al., 2017). A cetamina vem sendo muito utilizada associada a um relaxante muscular para contenção química de aves para procedimentos diagnósticos ou cirurgias pouco invasivas.

A via intranasal tem se mostrado uma alternativa não invasiva, aceitável para administração de fármacos em aves, pois não requer habilidades técnicas especiais, podendo tornar uma opção clínica, substituindo injeções convencionais intramusculares ou subcutâneas (VERSAL; ESKANDARI, 2006).

Diante do exposto, o presente estudo objetivou avaliar os efeitos causados pela cetamina e midazolam administrados pela via intranasal em galinhas domésticas nas variáveis: frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, temperatura cloacal, grau de sedação e os efeitos histopatológicos, com os dados obtidos neste trabalho estima-se que novos protocolos seguros e eficazes possam ser utilizados em aves, motivando assim, novas pesquisas no âmbito da anestesia intranasal nesses animais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

As galinhas domésticas (*Gallus gallus domesticus*) pertencem ao grupo de aves galiformes e fasianídeas, introduzidas no Brasil na época do descobrimento, originárias de quatro ramos genealógicos distintos, o americano, o mediterrâneo, o inglês e o asiático (BARBOSA et al., 2007; FUMIHITO et al., 1996; PERRINS, 2003). Segundo Lima (2010) a galinha doméstica consiste hoje em mais de 300 espécies, tendo como principais fins a postura, produção de carne e dupla aptidão. São animais de fácil acesso e serve como base para estudos no desenvolvimento de protocolos anestésicos em aves domésticos e silvestres.

A contenção física é um aspecto crucial quando se fala em manejo anestésico de qualquer ave, podendo causar traumatismos físicos ou estresse fisiológico, quando realizada de maneira incorreta, o que pode predispor à instabilidade cardiovascular (GRIMM et al., 2017). Estudos recentes mostraram que a contenção física em aves, pode levar a um aumento dos valores fisiológicos. De acordo com Greenacre e Lusby (2004) o estresse em papagaios desencadeou um aumento significativo da temperatura, frequência cardíaca e frequência respiratória.

A anestesia em aves vem crescendo nos últimos anos, sendo utilizada para intervenção cirúrgica, alívio de dor, contenção e redução do estresse (GUNKEL; LAFORTUNE, 2005). Para Rocha (2015), torna-se essencial o conhecimento biológico relacionado aos aspectos fisiológicos e anatômicos. Esses conhecimentos tornam-se um desafio para veterinários, já que a anatomia e fisiologia das aves apresentam algumas particularidades, sendo necessário um básico conhecimento do sistema cardiorrespiratório (GUNKEL; LAFORTUNE, 2005).

As aves possuem taxas metabólicas bastantes elevadas, de maneira geral mais elevada que as de outras espécies, sendo assim tem uma taxa de excreção de medicamentos mais rápida, diminuindo a biodisponibilidade dos fármacos o que supõe doses maiores de administração em menores intervalos de tempo (HUEZA, 2008).

A traqueia das aves é constituída por anéis traqueais completos (LIERZ; KORBEL, 2012), superpostos e firmemente empilhados, que bifurcam-se em dois brônquios primários, dorsais à base do coração, penetrando nos pulmões logo em seguida (DYCE et al., 2004). Essa particularidade torna arriscado a utilização de sonda endotraqueal com cuff, podendo causar necrose, fratura de anéis traqueais e hemorragias. As aves não possuem epiglote, o que

as deixam susceptíveis a aspiração antes ou após um procedimento anestésico (LIERZ; KORBEL, 2012).

Na literatura são descritas algumas vias de administração de agentes anestésicos em aves, destacando as vias intravenosa, intramuscular e intraóssea, das quais a primeira apresenta maior dificuldade devido ao tamanho dos animais (HARRISSON, 1986). Segundo Hawkins *et al.* (2003) os anestésicos injetáveis são usados com frequência para produzir anestesia e analgesia, tendo como vantagens a rápida administração, o baixo custo e a necessidade mínima de equipamentos. Porém, apresentam também inúmeras desvantagens como recuperação prolongada, variabilidade na resposta entre espécies, depressão cardiovascular dose dependente, exigência de biotransformação renal e hepática e uma margem de segurança estreita, sendo a anestesia inalatória a que proporciona maior segurança nas aves, apresentando a rápida indução e recuperação anestésica como principais vantagens (GUNKEL; LAFORTUNE, 2005)

A administração de medicamentos pela via intramuscular é, geralmente, realizada nos músculos peitorais (VESAL; ZARE, 2006). Para alguns autores é a via mais indicada por apresentar estabilidade dos parâmetros fisiológicos (CORSO *et al.*, 2014; VACCARIN *et al.*, 2015). Entretanto, esta via apresenta desvantagens como a possibilidade de injeção inadvertida na cavidade celomática, intra-arterial ou intravenosa e possibilidade de danos em terminações nervosas, quando administrada na musculatura da coxa e dor na aplicação (MOGHADAN *et al.*, 2009).

A via intranasal é um método alternativo não invasivo aceitável, e tem se mostrado vantajosa quando comparada as outras vias, pois se apresenta como uma opção para evitar a dor e ansiedade, relacionadas a administração intramuscular, tendo uma rápida absorção e alta biodisponibilidade quando comparada a outras vias, tais como oral e retal (LACOSTE *et al.*, 2000; VESAL; ZARE, 2006). Diversos estudos afirmam que a via intranasal mostrou-se efetiva e segura em aves, promovendo sedação eficaz e recuperação suave, com exceção dos agonistas alfa-2-adrenérgicos, que apresentaram sedação ineficaz e prolongado tempo de recuperação (BIGHAM; MOGHADDAM, 2009; MANS *et al.*, 2012; SADEGH, 2013; VESAL; ESKANDARI, 2006; VESAL; ZARE, 2006). Enéas e Abimussi (2015) utilizaram a aplicação de midazolam pela via intranasal associado à morfina pela via intramuscular em calopsita e descreveram que os resultados apresentaram-se viáveis e eficazes, defendendo o uso do protocolo em animais da mesma espécie.

Os anestésicos dissociativos modificam a excitabilidade neuronal, diminuindo gradualmente a atividade cerebral, levando à sedação e hipnose (CORTOPASSI; FANTONI, 2014). Dentro do grupo dos dissociativos a cetamina vem sendo recomendada por vários autores como um agente anestésico adequado para as aves. No entanto, por se tratar de um anestésico dissociativo, dificilmente é utilizado isoladamente, pois produz pobre relaxamento muscular, causando tremores musculares, contrações tônicas, opistótono e recuperação agitada (MOSTACHIO et al., 2008), porém diminui a concentração alveolar mínima do agente inalatório promovendo também uma boa sedação e redução do estresse à manipulação (PAULA et al., 2013). Sobre o sistema cardiovascular, produz aumento da frequência cardíaca, através do aumento do tônus simpático, aumento do débito cardíaco, pressão arterial média, pressão arterial pulmonar e pressão venosa central, podendo ser prevenido através da associação de outros fármacos como por exemplo os benzodiazepínicos (CORTOPASSI; FANTONI, 2014).

A cetamina tem se mostrado viável para vários procedimentos anestésicos, principalmente quando associada com um agonista alfa 2 adrenérgico e um benzodiazepínico, pois apresenta anestesia moderada e recuperação suave em algumas aves (MOSTACHIO, 2008). Quando associada a um relaxante muscular, para a contenção química, pode ser administrada por qualquer via parenteral, não produzindo estado de catalepsia, sendo indicada para procedimentos diagnósticos ou cirurgias pouco invasivas (CORTOPASSI; FANTONI, 2014). A cetamina apresenta um pH em torno de 3,5 a 5,5, o que pode provocar dor e irritação no local administrado (MASSONE, 2017).

Os benzodiazepínicos exercem a sua influência no sistema nervoso central, ao aumentar a afinidade do receptor GABAA pelo GABA, resultando em sedação, ansiólise e relaxamento muscular (GRIMM et al., 2017). Os benzodiazepínicos vêm sendo bastante utilizados para promover sedação em aves, por serem fármacos seguros, apresentando mínimos efeitos colaterais. Segundo Rocha e Escobar (2015) o midazolam e o diazepam vem sendo utilizado em aves domésticas para medicação pré-anestésica.

O midazolam é um benzodiazepínico com poucos efeitos depressores e apresentou uma sedação satisfatória em canários, tendo um início de ação e duração menor se comparado ao diazepam (VERSAL; ZARE, 2006). Os efeitos cardiovasculares do midazolam são mínimos na maioria dos casos (GRIMM et al., 2017). É um fármaco hidrossolúvel em determinado pH e seu veículo comercial apresenta um pH de 3,4, existindo relatos de irritação

nasal e faringeana, como também lacrimejamento em alguns dos pacientes pediátricos após a administração intranasal de Midazolam (HASCHKE et al., 2010; SHETA et al., 2014).

Pela via intranasal o midazolam vem sendo explorado em várias espécies. Em pombos a associação de cetamina S+ com o midazolam apresentou sedação segura e eficaz quando comparada com a via intramuscular (BEIER et al., 2013), já em papagaios a associação de cetamina racêmica com midazolam apresentou sedação adequada para pequenos procedimentos (BITENCOUT et al., 2013).

Mans et al. (2012) utilizou escala de pontuação para classificar os efeitos sedativos do midazolam administrado por via intranasal em papagaios, durante a observação na gaiola foi avaliado posição da cabeça, olho, posição do corpo, resposta a estímulos visuais e resposta a estímulos táteis, na captura avaliaram vocalização, comportamento de defesa, comportamento de fuga e facilidade de captura, na restrição foi avaliado vocalização e tentativa de fuga. Medeiros e Bopp (2015) adaptaram a escala de Mans et al. (2012) para avaliação do grau de sedação em galinhas domésticas tratadas com midazolam ou nalbufina pela via intranasal.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Após aprovação pela comissão de ética no uso de animais da Universidade Federal da Paraíba, sob número 083/2015 (ANEXO A), foram utilizadas 18 galinhas domésticas adultas, provenientes do setor de Avicultura do CCA/UFPB, com peso médio de 1,296 Kg consideradas híginas por meio de exame clínico e hemograma.

As aves foram mantidas em gaiolas individuais durante todo o experimento no Hospital Veterinário do CCA/UFPB, recebendo alimentação duas vezes ao dia, com ração balanceada e água *ad libitum* e passando por um período de adaptação de quinze dias, antes do início do experimento.

Todos os animais foram submetidos a jejum sólido e hídrico de oito horas para aplicação dos fármacos. Os animais receberam cetamina na dose de 20 mg/kg e midazolam 1 mg/kg pela via intranasal. Os fármacos foram administrados nas duas narinas externas do animal, com o auxílio de um cateter 22G acoplado a uma seringa de 1ml, e o animal foi mantido por 20 segundos com a cabeça levantada após o fim da administração, para assegurar completa absorção, sendo primeiro o midazolam administrado na narina direita e em seguida a cetamina na narina esquerda (FIGURA 1).



Figura 1. Aplicação do fármaco pela via intranasal em galinhas domésticas (*Gallus gallus domesticus*).

Os parâmetros fisiológicos e os efeitos sedativos foram avaliados em doze animais. Antes da aplicação dos fármacos em estudo, os animais foram pesados e passaram por um período de ambientação de 10 minutos em uma sala climatizada a 23°C, logo após foram aferidos os valores basais (T0) dos parâmetros fisiológicos: frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e temperatura cloacal (T°C) e foram avaliados os efeitos sedativos através da Escala adaptada de Mans *et al.* (2012) (TABELA 1).

Os parâmetros fisiológicos e determinação do grau de sedação foram mensurados a cada 15 minutos após a administração dos fármacos, dentro do período de 60 minutos (T1, T2, T3 e T4).

A frequência respiratória (FR) foi aferida por observação dos movimentos respiratórios durante um minuto; frequência cardíaca (FC) por auscultação com estetoscópio; pressão arterial sistólica (PAS) pelo método não invasivo doppler ultrassônico, sendo o manguito colocado no membro pélvico do animal, respeitando 40% da circunferência; temperatura cloacal (T°C), mensurada por termômetro clínico digital introduzido na cloaca durante 1 minuto;

Tabela 1. Escala para avaliação dos efeitos sedativos de fármacos administrados pela via intranasal em galinhas domésticas (*Gallus gallus domesticus*) adaptada de Mans *et al.* (2012).

Período de observação	Comportamento	0	1	2
Na gaiola	Posição da Cabeça (POCA)	Na vertical	Suspensa	Cabeça/bico descansando no chão
	Olhos (OLHO)	Abertos	Parcialmente fechados	Completamente fechados
	Posição corporal (POCO)	Normal/Em estação	Base ampla, descansando sobre os jarretes	Decúbito Estral
	Resposta a estímulos visuais (REVIS)	Movimentos de cabeça e olho e vocalização	Movimentos de olhos e cabeça reduzidos	Sem resposta
	Respostas a estímulos sonoros (RESON)	Movimentos de cabeça e olho e vocalização	Movimentos de olhos e cabeça reduzidos	Sem resposta
	Resposta a estímulo tátil (RETAT)	Movimentos de cabeça e olho e vocalização	Movimentos de olhos e cabeça reduzidos	Sem resposta
Captura	Vocalização (VOCAL)	Normal/Vocalizando	Vocalização reduzida	Ausente
	Comportamentos defensivos (CODEF)	Tentando bicar	Redução nas tentativas ou na intensidade de bicar	Ausente
	Comportamento de fuga (COFUG)	Voando ou movendo-se para fugir da captura	Redução nas tentativas ou na intensidade de comportamento de escape	Ausente
	Facilidade na captura (FCAPT)	Afasta-se em resposta à abertura da gaiola e ataca	Afasta-se em resposta à abertura da gaiola, mas não tenta atacar	Ausência de tentativas de afastar-se e de atacar
Contenção Física	Vocalização/Tentativa de escape (VTESE)	Normal/vocalização, movimentos vigorosos e repetitivos da cabeça, pernas e asas	Vocalização, força e frequência de movimentos de cabeça, perna e asas reduzidos	Ausência de movimentos de cabeça, pernas e asas

Ao final do experimento todos os animais foram eutanasiados por decapitação, conforme normas do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV), Guia Brasileiro de Boas Práticas para Eutanásia em Animais (2012). Seis galinhas foram eutanasiadas 24 horas após o tratamento, seis eutanasiadas 72 horas após o tratamento, e as outras seis galinhas

foram eutanasiadas 144 horas após o tratamento, de forma a avaliar lesões agudas e crônicas no epitélio respiratório, respectivamente. A escolha do momento da eutanásia foi feita por meio de sorteio.

Um animal escolhido ao acaso do mesmo lote das aves utilizadas neste experimento foi utilizado como controle amostral, para avaliar se os animais tinham lesões no epitélio respiratório pré-existent.

Foram confeccionadas lâminas a partir de amostras da cavidade nasal desses animais para avaliação histopatológica pelo método tradicional de inclusão em parafina, de acordo com a técnica descrita por Freitas Neto et al. (2003), afim de se observar presença de edema (ED), hiperplasia do epitélio respiratório (HER), exsudato (EX), dilatação de vasos (DV), inflamação do epitélio respiratório (IER), perda de cílios (PC) e perda de células caliciformes (PCC). Classificando os achados como ausente (0), leve (1), moderado (2) e acentuado (3).

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística empregando-se o programa SAS. Para as variáveis paramétricas (FC, FR, PAS e TC) e variáveis não paramétricas (grau de sedação) foi utilizada análise de variância ANOVA seguida pelo teste de Tukey para a comparação entre os diferentes tempos.

Para avaliação histopatológica foi utilizado análise de variância ANOVA seguida de teste de Tukey para comparação dos dois lados nos diferentes tempos e comparação entre os tempos em cada lado. Todos os resultados paramétricos foram expressos como média \pm desvio padrão e os resultados não paramétricos expressos como média junto ao valor mínimo e máximo nas tabelas. As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Frequência respiratória

A frequência respiratória da ave em repouso varia de 6 a 30 mpm (movimentos por minuto), dependendo de seu tamanho corporal (FEITOSA, 2014). As frequências respiratórias obtidas neste experimento não apresentaram diferença significativa na comparação entre os tempos (TABELA 3 e FIGURA 3).

Tabela 2. Frequência respiratória (mpm), seguida de média \pm desvio padrão de galinhas sedadas com cetamina e midazolam pela via intranasal ao longo do tempo. N=12.

Frequência Respiratória (mpm)					
Animal	T0	T1	T2	T3	T4
1	30	30	24	30	30
2	42	30	30	30	30
3	36	30	36	36	36
4	30	24	30	30	36
5	30	30	30	24	30
6	30	24	30	24	24
7	42	30	30	24	30
8	48	36	36	48	42
9	36	30	24	30	24
10	36	30	30	24	30
11	48	30	36	42	36
12	36	36	42	48	54
Média \pm Desvio padrão	37 \pm 6,68 ^a	30 \pm 3,61 ^a	31,5 \pm 5,19 ^a	32,5 \pm 9,03 ^a	33,5 \pm 8,27 ^a

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si.

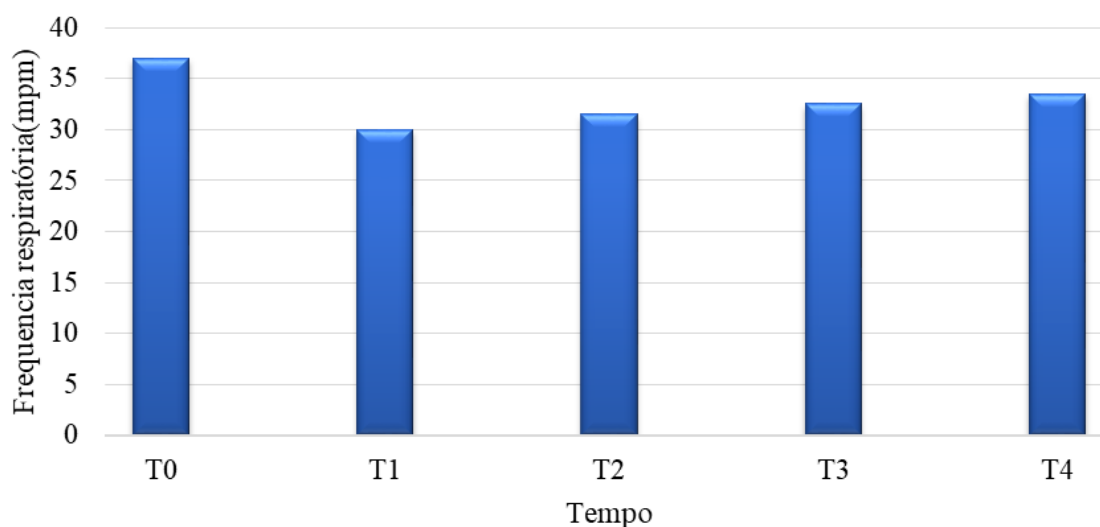


Figura 2. Frequência respiratória (mpm) de galinhas domésticas tratadas com cetamina e midazolam pela via intranasal.

O estresse causado pela contenção física das aves pode aumentar consideravelmente a frequência respiratória (GREENACRE; LUSBY, 2004), o que não foi observado em nosso estudo mostrando que o tratamento proporcionou uma sedação adequada e estabilidade da frequência respiratória.

Em um estudo realizado em pombos observou-se que a utilização de midazolam pela via intranasal não apresentou diminuição significativa da frequência respiratória em relação ao valor basal. No mesmo estudo a associação do midazolam com dexmedetomidina pela via intranasal apresentou diferença significativa da frequência respiratória em relação ao valor basal a partir dos 10 minutos após a administração (HORNAK et al., 2015).

Medeiros e Bopp (2015) relataram que a frequência respiratória não apresentou diminuição significativa em galinhas domésticas tratadas com midazolam ou nalbufina pela via intranasal, promovendo uma sedação segura, corroborando com o estudo em questão. Estudo realizado por Varner et al. (2004) utilizando a associação de cetamina e diazepam pela via intramuscular foi observado que não houve diminuição significativa da frequência respiratória de galinhas domésticas, o mesmo observado neste estudo.

4.2 Frequência cardíaca

De acordo com a TABELA 2 e FIGURA 2, a frequência cardíaca apresentou diminuição significativa a partir do T2 em relação ao T0, porém permaneceu dentro dos

valores de referência para frangos adultos (191-354 bpm) (REECE et al., 2004), embora após a administração não houve diferença significativa entre os tempos. Estudo realizado por Hornak *et al.* (2015) mostrou que a utilização do midazolam pela via intranasal não alterou a frequência cardíaca em pombos, já a associação do midazolam com a dexmedetomidina pela mesma via produziu diminuição significativa da frequência cardíaca em relação ao valor basal após 5 minutos da administração dos fármacos, diminuição essa perdurada até 100 minutos após a administração.

Tabela 3. Frequência cardíaca (bpm), seguida de média \pm desvio padrão de galinhas sedadas com cetamina e midazolam pela via intranasal ao longo do tempo. N=12.

Frequência Cardíaca (bpm)					
Animal	T0	T1	T2	T3	T4
1	328	228	212	232	236
2	264	248	228	216	224
3	336	308	284	284	272
4	328	120	200	184	228
5	344	260	212	192	184
6	336	276	248	244	248
7	216	296	296	256	244
8	332	256	240	228	248
9	356	368	332	360	392
10	296	292	240	224	248
11	336	280	280	260	252
12	300	288	284	244	316
Média \pm Desvio padrão	314,33 \pm 39,83 ^a	268,33 \pm 58,52 ^{ab}	254,66 \pm 40,30 ^b	243,66 \pm 46,06 ^b	257,66 \pm 52,27 ^b

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si.

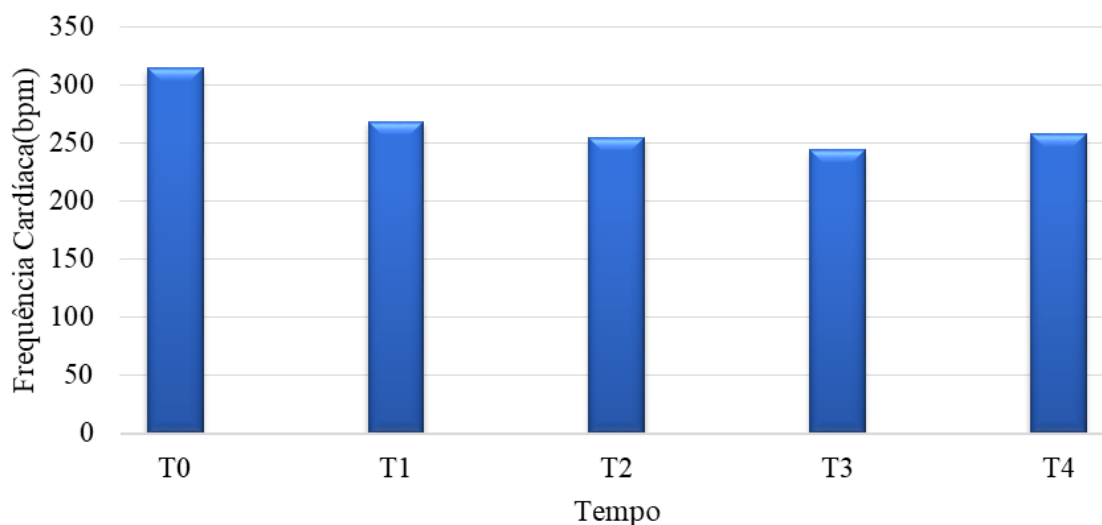


Figura 3. Frequência cardíaca (bpm) de galinhas domésticas tratadas com cetamina e midazolam pela via intranasal.

Estudo realizado utilizando a associação de sufentanil e cetamina intranasal em crianças mostrou eficácia na sedação e não houve diminuição significativa da frequência cardíaca (NIELSEN et al., 2014).

Segundo Massone (2017), a cetamina estimula o sistema cardiovascular tanto por ação direta sobre o sistema nervoso central, como por estimulação do sistema nervoso simpático periférico. O efeito simpatomimético central é direto devido ao bloqueio da recaptação das catecolaminas o que leva a um aumento na frequência cardíaca, o que não foi observado em nosso estudo, podendo estar relacionado a utilização do benzodiazepínico que diminui ou previne os efeitos estimulantes da cetamina.

4.3 Pressão arterial sistólica

A pressão arterial sistólica não apresentou diminuição significativa em relação ao valor basal, sendo assim os valores observados do T0 ao T4 não apresentaram diferença estatística entre si (TABELA 4 e FIGURA 4). Estudo realizado por Medeiros e Bopp (2015) também não apresentou diminuição significativa em relação ao valor basal, tanto no grupo tratado com midazolam pela via intranasal, quanto no grupo tratado com nalbufina pela via intranasal, corroborando com os achados do nosso estudo.

Tabela 4. Pressão arterial sistólica (mmHg), seguidas de média \pm desvio padrão de galinhas sedadas com cetamina e midazolam pela via intranasal ao longo do tempo. N=12.

Pressão arterial sistólica (mmHg)					
Animal	T0	T1	T2	T3	T4
1	110	129	113	120	142
2	140	134	150	120	144
3	98	119	101	83	108
4	143	107	116	116	133
5	160	156	153	150	150
6	106	126	130	133	130
7	98	116	139	123	110
8	152	103	144	125	100
9	140	132	154	142	160
10	106	107	104	100	107
11	124	113	121	117	114
12	100	111	122	114	124
Média \pm Desvio padrão	123,08 \pm 22,79 ^a	121,08 \pm 15,11 ^a	128,91 \pm 18,86 ^a	120,25 \pm 17,62 ^a	126,83 \pm 19,38 ^a

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si.

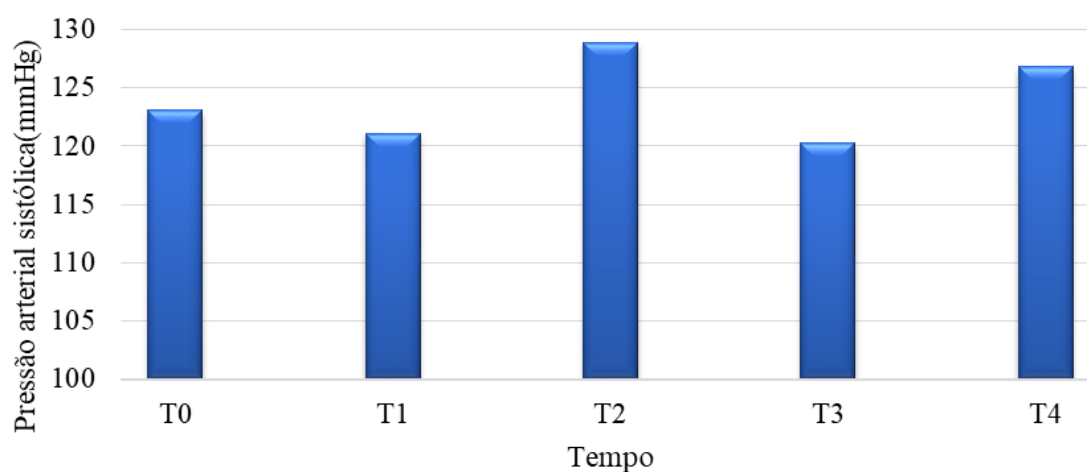


Figura 4. Pressão arterial sistólica (mmHg) de galinhas domésticas tratadas com cetamina e midazolam pela via intranasal.

A cetamina causa estimulação simpática central, e também inibi a recaptação de norepinefrina nas terminações nervosas simpáticas e pós-ganglionares aumentando a concentração plasmática de catecolamina (GRIMM et al., 2017), levando um aumento da pressão arterial sistólica, o que não foi observado neste estudo.

4.4 Temperatura

De acordo com Feitosa (2014), a temperatura normal para aves varia de 39° a 42°C. No presente estudo, com a associação do midazolam e cetamina em galinhas domésticas pela via intranasal, pode-se observar que os valores da TC em T3 e T4 foram menores estatisticamente que os valores encontrados em T0, não apresentando diferença significativa nos valores de T1 e T2 quando comparados com os demais tempos (TABELA 5 e FIGURA 5), mas sempre variando dentro dos valores considerados fisiológicos para a espécie. Esta diminuição pode estar ligada relacionada ao metabolismo das aves, onde ocorre a perda de calor muito rápido, quando não se tem um controle com colchão térmico, aquecedores, lâmpadas de aquecimento, incubadoras.

Tabela 5. Temperatura cloacal (°C), seguida de média \pm desvio padrão de galinhas sedadas com cetamina e midazolam pela via intranasal ao longo do tempo. N=12

Temperatura (°C)					
Animal	T0	T1	T2	T3	T4
1	40,9	40,7	40,6	41	40,4
2	41,3	41,1	40,9	40,9	40,9
3	41,7	41,7	41,6	41,5	41,7
4	42,2	41,7	41,1	40,8	40,8
5	41,4	41,3	41,1	41	40,9
6	41,8	41,7	41,4	41,7	41,2
7	41,2	41,2	41,2	41,2	41,7
8	41,9	41,5	41,1	41,3	41,2
9	41,6	41,5	41,1	41,3	41,2
10	41,4	40,8	40,7	40,7	40
11	41,7	41,1	41,3	39,9	40,8
12	41,3	41	41	40,8	41,1
Média \pm Desvio padrão	41,5 \pm 0,35 ^a	41,2 \pm 0,34 ^{ab}	41 \pm 0,27 ^{ab}	41 \pm 0,45 ^b	41 \pm 0,47 ^b

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si.

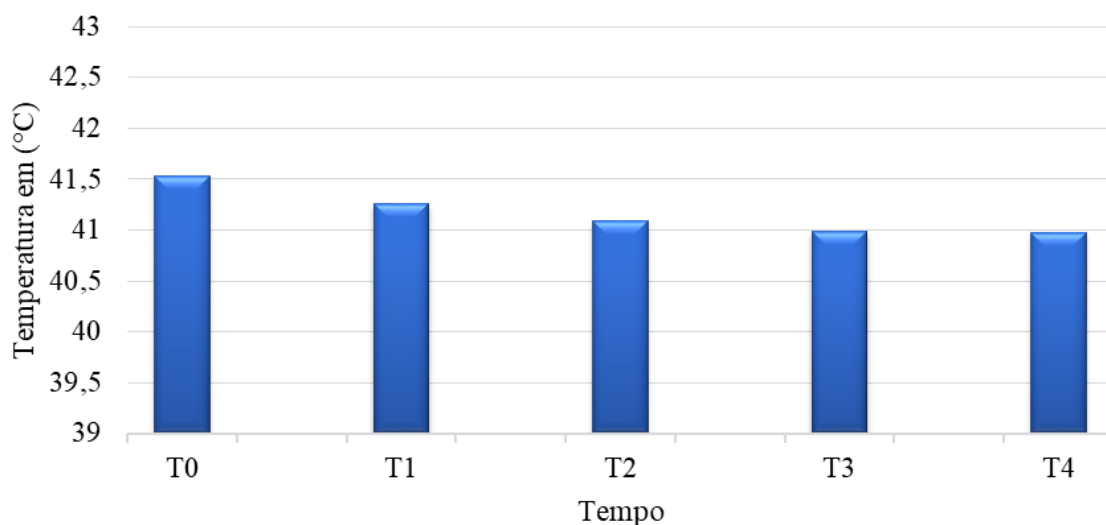


Figura 5. Temperatura cloacal (°C) de galinhas domésticas tratadas com cetamina e midazolam pela via intranasal.

A utilização do midazolam isolado ou em associação com a dexmedetomidina pela via intranasal em pombos produziu diminuição significativa em relação ao valor basal, 5 minutos e 20 minutos após a administração respectivamente, persistindo até 100 minutos após a administração (HORNAK et al., 2015). Diminuição essa não observada por Medeiros e Bopp (2015), em galinhas domesticas tratadas com midazolam ou nalbufina pela via intranasal.

4.5 Avaliação do grau de sedação

Os resultados referentes à sedação de cetamina e midazolam mostraram-se satisfatórios (FIGURA 6). Houve diferença significativa da sedação a partir do T1 com relação ao T0, não havendo diferença significativa entre os tempos após a administração dos fármacos para POCA, POCO, REVIS, RETAT, VOCAL, COFUG e FCAPT. A variável RESON mostrou diferença significativa quanto a sedação apenas em T4 e a variável OLHO mostrou diferença significativa em T1, T3 e T4. As variáveis CODEF e VTESC não apresentaram diferença significativa quanto a sedação (TABELA 6), fato esse que pode ser explicado devido a debicagem que é um processo comum na avicultura para evitar canibalismo entre as aves e a adaptação dessas aves para o experimento.



Figura 6. Ave sedada com cetamina e midazolam pela via intranasal, após seis minutos da administração.

Tabela 6. Média seguida de valor mínimo e máximo da avaliação dos efeitos sedativos de cetamina e midazolam administrados pela via intranasal em galinhas domésticas. N= 12

	T0	T1	T2	T3	T4
POCA	0,33(0-1) ^a	1,08(1-2) ^b	1,08(1-2) ^b	0,91(0-1) ^b	1,08(1-1) ^b
OLHO	0(0-0) ^a	1,5(0-2) ^b	0,91(0-2) ^{ab}	1(0-2) ^b	1,08(0-2) ^b
POCO	0,66(0-2) ^a	2(2-2) ^b	2(2-2) ^b	1,75(0-2) ^b	2(2-2) ^b
REVIS	0,33(0-2) ^a	2(2-2) ^b	2(2-2) ^b	1,91(1-2) ^b	1,83(1-2) ^b
RESON	1(0-2) ^a	1,33(0-2) ^{ab}	1,58(2-0) ^{ab}	1,75(1-2) ^{ab}	1,83(1-2) ^b
RETAT	0,25(0-2) ^a	1,33(0-2) ^b	1,5(1-2) ^b	1,33(1-2) ^b	1,5(1-2) ^b
VOCAL	0(0-0) ^a	1,91(1-2) ^b	2(2-2) ^b	1,91(1-2) ^b	1,83(1-2) ^b
CODEF	2(2-2) ^a	2(2-2) ^a	2(2-2) ^a	2(2-2) ^a	2(2-2) ^a
COFUG	0,33(0-2) ^a	1,83(2-2) ^b	2(2-2) ^b	1,91(1-2) ^b	2(2-2) ^b
FCAPT	1,16(0-2) ^a	2(2-2) ^b	2(2-2) ^b	1,91(1-2) ^b	2(2-2) ^b
VTESC	1,33(0-2) ^a	1,58(0-2) ^a	1,83(1-2) ^a	1,75(1-2) ^a	1,75(1-2) ^a

Médias seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem entre si.

Todos os animais aceitaram bem a administração de midazolam pela via intranasal, já na administração da cetamina foi observado um certo incômodo pelas aves durante a

administração. Apenas um animal apresentou dispneia e início de cianose após 20 segundos da administração do midazolam e um animal espirrou após ser colocado na caixa.

Com relação à variável POCA, observou-se que as aves alternaram a posição da cabeça variando entre suspensão e descansando no chão a partir da administração dos fármacos até o fim da avaliação conferindo um estado de sedação. Para variável POCO os animais adotaram a posição esternal entre 2 e 7 minutos após a administração dos fármacos, permanecendo até o fim da avaliação 60 minutos após a administração, com alguns animais obtendo uma sedação mais profunda descansando cabeça/bico no chão ou bem próximo ao mesmo.

Trevisan *et al.* (2016) relataram que os periquitos australianos que receberam cetamina e midazolam pela via intranasal tiveram respostas ausentes para variável olho, ou seja, os olhos permaneceram fechados ou apresentaram resposta leve com diminuição dos reflexos.

Medeiros e Bopp (2015) relataram que galinhas domésticas tratadas com midazolam pela via intranasal apresentaram sedação efetiva a partir dos 15 minutos da administração (T1), o mesmo apresentado por Vesal e Zare (2006) que observaram sedação após 5 minutos da utilização do midazolam pela via intranasal em canários. Já a nalbufina pela via intranasal não se mostrou efetiva na sedação de galinhas domésticas (MEDEIROS; BOPP, 2015).

Moghadam *et al.* (2009) compararam a utilização do midazolam com o diazepam pela via intranasal em pombos, tendo como resultado uma sedação rápida e satisfatória após 3 minutos da administração dos fármacos. Bitencourt *et al.* (2013) compararam a utilização de cetamina e midazolam pela via intranasal com a via intramuscular em papagaios, a via intranasal apresentou uma melhor qualidade na sedação a qual foi obtida em todos os animais do grupo, diferente do grupo intramuscular onde dois animais não obtiveram sedação.

Versal e Eskandari (2006) utilizaram cetamina e midazolam pela via intranasal em periquitos, resultando em uma sedação adequada e mais longa do que quando comparada com a associação de xilazina e cetamina.

4.6 Avaliação histopatológica

Todos os animais obtidos eram jovens em início de postura, no animal controle não foi observado nenhuma das lesões avaliadas neste estudo (FIGURA 7), com este número amostral e a avaliação clínica prévia dos animais utilizados neste experimento podemos supor

que tais animais não apresentavam lesões no epitélio respiratório antes da administração dos fármacos via intranasal.

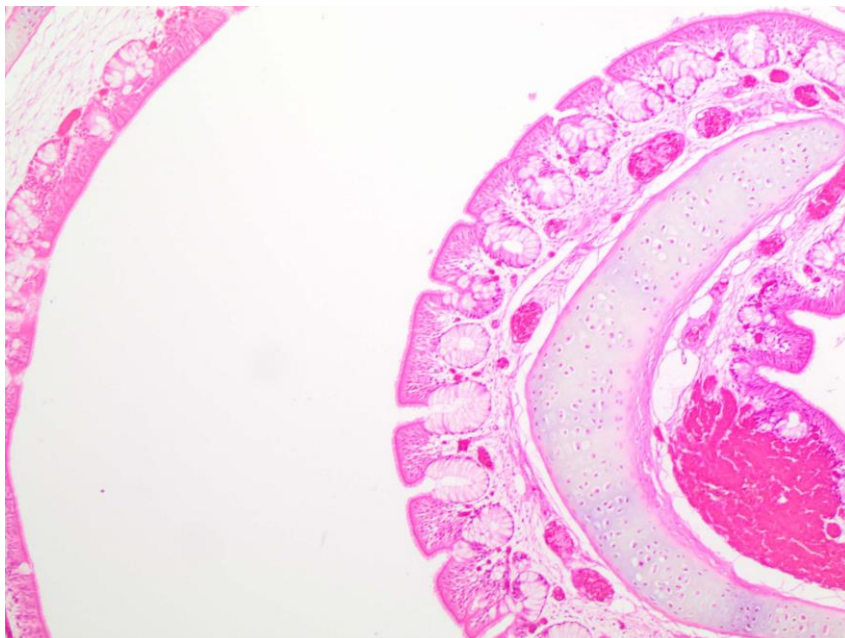


Figura 7. Epitélio respiratório saudável de galinha doméstica que não recebeu cetamina e midazolam pela via intranasal.

A utilização de midazolam e cetamina pela via intranasal apresentou lesões agudas e crônicas no epitélio respiratório (TABELAS e FIGURAS 8, 9 e 10), entretanto não houve diferença estatística na comparação entre os lados em cada tempo e nem na comparação entre os tempos em cada lado.

Nos animais eutanasiados, com 24 horas após o tratamento todas as variáveis analisadas demonstraram um grau de lesão de moderada a acentuada, exceto a variável dilatação de vasos do lado direito que apresentou lesões de leve a moderada (TABELA 7).

Tabela 7. Avaliação histopatológica da cavidade nasal de galinhas sedadas com cetamina (narina esquerda) e midazolam (narina direita) pela via intranasal, eutanasiadas após 24 horas. N=6.

Animal/Narina	ED		HER		EX		DV		IER		PC		PCC	
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
Galinha 1	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	1	2	1
Galinha 2	2	3	2	3	2	3	2	3	2	3	2	3	3	3
Galinha 3	3	2	2	3	3	2	2	2	3	2	2	2	2	2
Galinha 4	2	3	2	2	1	1	2	2	1	1	3	2	3	2
Galinha 5	2	2	2	2	3	3	2	2	3	3	3	3	2	2
Galinha 6	1	3	2	2	2	2	1	2	3	3	2	2	2	2
Média	2	2,5	2	2,5	2,2	2,2	1,8	2,2	2,3	2,3	2,3	2,2	2,3	2

Edema (ED), Hiperplasia do Epitélio Respiratório (HER), Exsudato (EX), Dilatação de Vasos (DV), Inflamação do Epitélio Respiratório (IER), Perda de Cílios (PC) e Perda de Células Caliciformes (PCC). 0 Ausente, 1 Leve, 2 Moderada, 3 Acentuada.

Os animais eutanasiados após 72 horas do tratamento apresentaram ED de forma moderada a acentuada e HER de forma moderada em ambas as narinas. As variáveis EX, IER, PC apresentaram lesões moderadas do lado direito e leves a moderadas do lado esquerdo, enquanto DV e PCC apresentaram lesões leves a moderadas nas duas narinas (TABELA 8).

Tabela 8. Avaliação histopatológica da cavidade nasal de galinhas sedadas com cetamina (narina esquerda) e midazolam (narina direita) pela via intranasal, eutanasiadas após 72 horas. N=6.

Animal/Narina	ED		HER		EX		DV		IER		PC		PCC	
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
Galinha 7	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	1	1	1
Galinha 8	3	3	2	2	2	2	1	1	2	1	2	1	2	2
Galinha 9	2	2	2	3	3	3	1	1	3	3	3	3	2	2
Galinha 10	2	2	2	0	2	0	0	0	2	1	2	1	3	0
Galinha 11	3	3	2	3	1	1	2	2	1	1	3	2	1	1
Galinha 12	2	3	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2
Média	2,3	2,5	2	2	2	1,7	1,2	1,2	2	1,7	2	1,7	1,8	1,3

Edema (ED), Hiperplasia do Epitélio Respiratório (HER), Exsudato (EX), Dilatação de Vasos (DV), Inflamação do Epitélio Respiratório (IER), Perda de Cílios (PC) e Perda de Células Caliciformes (PCC). 0 Ausente, 1 Leve, 2 Moderada, 3 Acentuada.

Os animais eutanasiados com 144 horas após o tratamento apresentaram ED, EX, PC e PCC de forma leve a moderada em ambas as narinas. IER apresentou lesões leves a moderadas no lado direito e moderadas a acentuadas do lado esquerdo, enquanto HER e DV apresentou lesões moderadas a acentuadas do lado direito e lesões moderadas do lado esquerdo (TABELA 9).

Tabela 9. Avaliação histopatológica da cavidade nasal de galinhas sedadas com cetamina (narina esquerda) e midazolam (narina direita) pela via intranasal, eutanasiadas após 144 horas. N=6.

Animal/Narina	ED		HER		EX		DV		IER		PC		PCC	
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
Galinha 13	2	0	2	1	1	0	2	2	2	2	1	2	3	2
Galinha 14	1	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2	1	0
Galinha 15	1	2	1	2	1	2	2	2	1	3	0	1	0	2
Galinha 16	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Galinha 17	1	2	3	2	1	2	1	2	2	2	1	1	0	0
Galinha 18	2	2	3	3	1	2	3	2	1	3	3	2	0	2
Média	1,7	1,8	2,2	2	1,3	1,8	2,2	2	1,8	2,5	1,7	1,8	1,2	1,5

Edema (ED), Hiperplasia do Epitélio Respiratório (HER), Exsudato (EX), Dilatação de Vasos (DV), Inflamação do Epitélio Respiratório (IER), Perda de Cílios (PC) e Perda de Células Caliciformes (PCC). 0 Ausente, 1 Leve, 2 Moderada, 3 Acentuada.

Estudo realizado por Isa *et al.* (2015) mostrou que a administração de midazolam pela via intranasal em ratos apresentou lesões como inflamação e perda de células caliciformes no epitélio respiratório, porém não diferiram do grupo controle. O midazolam administrado pela via intranasal causou alterações de caráter reversível no epitélio respiratório de galinhas domésticas (QUEIROZ; BOPP, 2015). Essas alterações podem estar relacionadas à acidez do veículo comercial de cada fármaco.

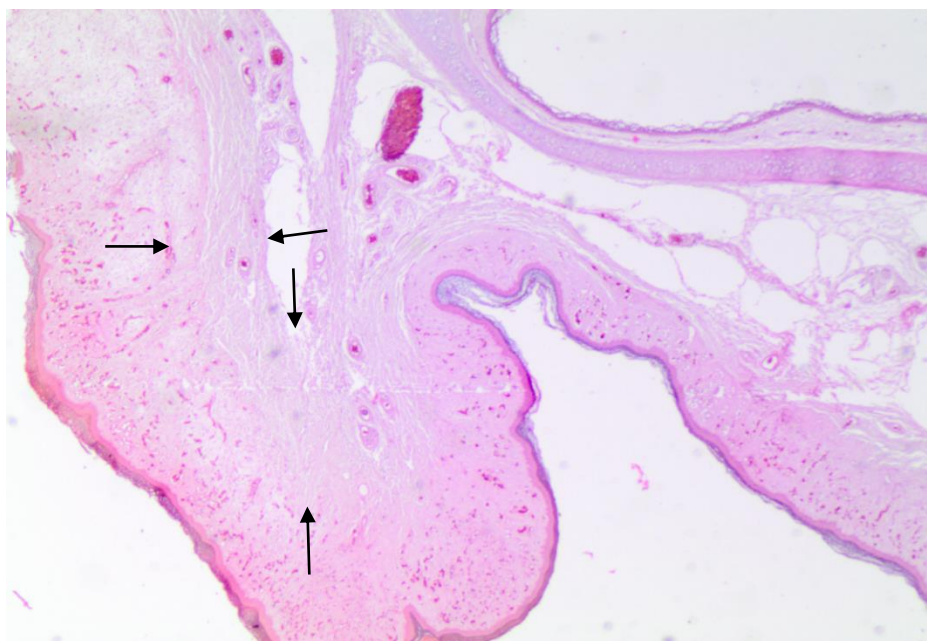


Figura 8. Setas indicam presença de edema no epitélio respiratório da narina direita de galinhas domésticas, 24 horas após o tratamento com cetamina e midazolam pela via intranasal.

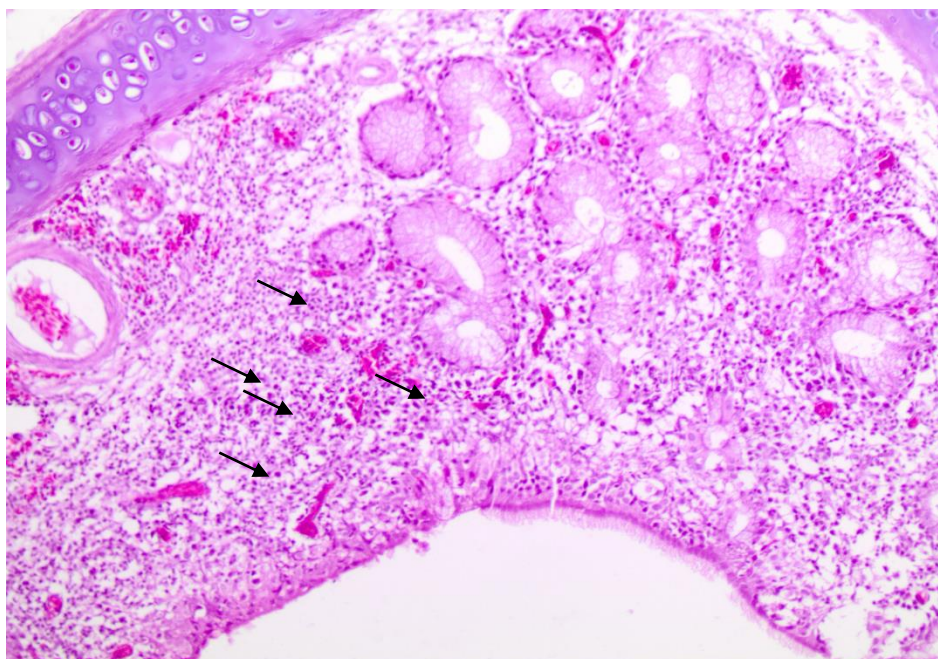


Figura 9. Setas indicam presença de inflamação no epitélio respiratório da narina esquerda de galinhas domésticas, 144 horas após o tratamento com cetamina e midazolam pela via intranasal.

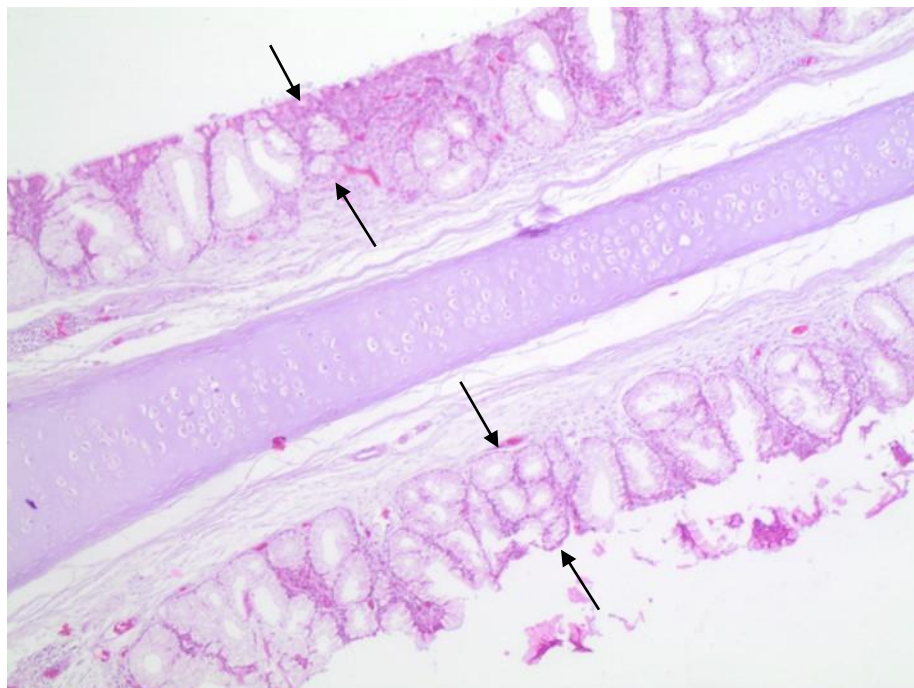


Figura 10. Setas indicam presença de hiperplasia no epitélio respiratório das narinas de galinhas domésticas, 72 horas após o tratamento com cetamina e midazolam pela via intranasal.

5 CONCLUSÕES

Através dos dados obtidos pode-se concluir que a via intranasal é uma alternativa viável, devido à facilidade de administração dos fármacos; a utilização de cetamina e midazolam proporcionou uma boa sedação em galinhas domésticas, de acordo com a avaliação comportamental, sem alterações importantes nas variáveis fisiológicas avaliadas.

A administração desses fármacos apresentou alterações histopatológicas na mucosa nasal, que perduraram até 144 horas após a sua administração. Devido à hipótese dessas alterações serem provocadas pelo pH dos fármacos, sugere-se realização de estudos futuros com alteração de pH.

REFERÊNCIAS

ABOU-MADI, N. Avian anesthesia. **Veterinary Clinics of North America Exotic Animal Practice**. v.4, n.1, p.147-167, 2001.

BARBOSA, F. J. V.; NASCIMENTO, M. DO P. S. B. do; DINIZ, F. M.; NASCIMENTO, H. T. S. do; ARAÚJO NETO, R. B. de. **Sistema alternativo de criação de galinhas caipiras**. Teresina: Embrapa Meio-Norte, 2007. 68p.

BEIER, S. L.; ROSA, A. C.; OLESKOVICZ, N.; MATTOSO, C. R. S.; MORAES, A. N. Efeitos anestésicos da administração intranasal ou intramuscular de cetamina S+ e midazolam em pomba-rola (*Streptotelia* sp.). **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v..33, n.4, p.517-522, 2013.

BIGHAM, A. S.; MOGHADDAM, Z. A. K. Finch (*Taeneopygia guttata*) sedation with intranasal administration of diazepam, midazolam or xylazine. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.36, n.1, p.102–104, 2009.

BITENCOURT, E. H.; PADILHA, V. S.; LIMA, M. P. A. DE; BEIER, S. L.; MORAES, A. N. DE; OLESKOVICZ, N. Efeitos sedativos da associação de Cetamina e Midazolam administrados pela via intranasal ou intramuscular em papagaio (*Amazona aestiva* e *Amazona vinacea*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.33, n.9, p.1125-1129, 2013.

CONCANNON, K. T.; DODAM, J. R.; HELLYER, P. W. Influence of a mu- and kappa-opioid agonist on isoflurane minimal anesthetic concentration in chickens. **American Journal of Veterinary Research**. v.56, n.6, p.806-811, 1995.

Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV). *Guia Brasileiro de Boas Práticas em Eutanásia em Animais – Conceitos e Procedimentos Recomendados*. Brasília: Josemar Aragão/ASCOM/CFMV, 2012. 62p.

CORSO, A. DOS S.; BOESING, J. C.; GONÇALVES, G. F.; BOFF, G. A.; VACCARIN, C. V.; BARBOSA, K.; FREITAS, G. C.; GONÇALVES, G. F. Relato de caso: anestesia em aves silvestres. V SEPE, Supl. IV. In. Seminário de Ensino, Pesquisa e Extensão, IV, 2014, Santa Catarina, **Anais... IV SEPE e IV Jornada de Iniciação Científica**, 2014.

CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. **Anestesia em cães e gatos**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2014. 620p.

CURRO, T. G. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of butorphanol and flunixin in psittaciformes. In: **Association of Avian Veterinarians Conference**, p.17-19, 1994.

CURRO, T. G.; BRUNSON, D. B.; PAUL-MURPHY J. R. Determination of the ED50 of isoflurane and evaluation of the isoflurane-sparing effect. **Veterinary Surgery**. v.23, n.5, p.429-433, 1994.

DURRANI, U. F.; ASHRAF, M.; KHAN, M. A. A comparison of the clinical effects associated with xylazine, ketamine, and a xylazine, ketamine cocktail in pigeons (*Columba livia*). **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences**. v.33, n.5, p.413-417, 2009.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, 813p.

ENÉAS, M. D'E.; ABIMUSSI, C. J. X. Anestesia em calopsita (*Nymphicus Hollandicus*) para retirada de cisto de inclusão de pena - relato de caso. **Almanaque de medicina veterinária e zootecnia**. v.1, n.1, p.16-20, 2015.

ESCOBAR, A.; VALADÃO, C. A. A.; BROSNAN, R. J.; DENICOL, A. C.; FLÔRES, F. N.; THIESEN R.; COELHO, C. M. Effects of butorphanol on the minimum anesthetic concentration for sevoflurane in guineafowl (*Numida meleagris*). **American Journal of Veterinary Research**. v.73, n.2, p.183-188, 2012.

FEITOSA, F. L. F. **Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico**. 3ª. ed. - São Paulo: Roca, 2014. 644p.

FREITAS-NETO, A. G.; RODRIGUES, C. J.; TOLOSA, E. M. C.; BEHMER, O. A. **Manual de técnicas para histologia normal e patológica**. 2.ed. São Paulo : Manole, 2003. 239p.

FUMIHITO, A.; MYIAKE, T.; TAKADA, M.; SHINGU, R.; ENDO, T.; GOJOROBI, T.; KONDO, N.; OHNO, S. Monophyletic origin and unique dispersal patterns of domestic fowls. **Proceedings of the National Academy of Sciences, Washington**, v.93, n.13, p.6792-6795, 1996.

GREENACRE, C.B.; LUSBY, A. L. Physiologic Responses of Amazon Parrots (*Amazona species*) to Manual Restraint. **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v.18, n.1, p.1922, 2004.

GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. Lumb & Jones, Anestesiologia e analgesia em Veterinária. 5.ed. Rio de Janeiro : Roca, 2017. 1056p.

GUNKEL, C.; LAFORTUNE, M. Current Techniques in Avian Anesthesia. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**. v.14, n.4, p.263–276, 2005.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. **Veterinary Anaesthesia**. 10.ed. London : W.B. Saunders, p.472-474. 2001.

HARRISON, G. J. **Anesthesiology**. In: HARRISON, G. J.; HARRISON, L. R. Clinical Avian Medicine and Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1986. p. 549-559.

HASCHKE, M.; SUTER, K.; HOFMANN, S., WITSCHI, R.; FRÖHLICH, J.; IMANIDIS, G.; DREWE, J.; BRIELLMANN, T. A.; DUSSY, F. E.; KRÄHENBÜHL, S.; SURBER, C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasally delivered midazolam. **British Journal of Clinical Pharmacology**. v.69, n.6, p.607-16, 2010.

HAWKINS, M. G.; PASCOE, P. J. Cagebirds. In: Gary West. **Zoo Animal & Wildlife Immobilization and Anesthesia**. Iowa: Blackwell Publishing, p.269-297, 2007.

HAWKINS, M. G.; WRIGHT, B. D.; PASCOE, P. J.; KASS, P. H.; MAXWELL, L. K.; TELL, L. A. Pharmacokinetics and anesthetic and cardiopulmonary effects of propofol in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*) and great horned owls (*Bubo virginianus*). **American Journal of Veterinary Research**. v.64, n.6, p.677-83, 2003.

HORNAK, M.; LIPTAK, T.; LEDECKY, V.; HROMADA, R.; BILEK, J.; MAZENSKY, D.; PETROVIC, V. A preliminary trial of the sedation induced by intranasal administration of midazolam alone or in combination with dexmedetomidine and reversal by atipamezole for a short-term immobilization in pigeons. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.42, p.192–196, 2015.

HUEZA, I. M. Farmacologia das aves: o uso de medicamentos anti-inflamatórios em aves silvestres. **Ars Veterinaria**. v.24, n.1, p.015-024, 2008.

ISA, O.; KUCUR, C.; DEĞER, A.; ITAL, I.; KASIM, C. M.; OGHAN, F. Cytotoxic Effects of Intranasal Midazolam on Nasal Mucosal Tissue. **Journal of Craniofacial Surgery**. v.26, n.6, p.12, 2015.

LACOSTE, L.; BOUQUET, S.; INGRAND, P.; CARITEZ, J. C.; CARRETIER, M.; OEBAENE, B. Intranasal midazolam in piglets: pharmacodynamics (0,2 vs 0,4 mg/kg) and pharmacokinetics (0,4 mg/kg) with bioavailability determination. **Laboratory Animals**. v.34, n.39, p.29-35, 2000.

LIERZ, M.; KORBEL, R. Anesthesia and analgesia in birds. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v.21, n.1, p.44–58, 2012

LIMA, D. P. A. Avaliação da biodegradação anaeróbia de efluente de abatedouro de aves. Recife, 2010. 98f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2010.

MANS, C.; GUZMAN, D. S.; LAHNER, L. L. PAUL-MURPHY, J.; SLADKY, K. K. Sedation and physiologic response to manual restraint after intranasal administration of midazolam in Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). **Journal of Avian Medicine and Surgery**. v.26, n.3, p.130-139, 2012.

MASSONE F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 448p.

MASSONE F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 467p.

MEDEIROS, C. F. da C.; BOPP, S. Avaliação dos efeitos clínicos da nalbufina ou midazolam intranasal em galinhas domésticas. In: XXIII Encontro de Iniciação Científica da UFPB, 23., 2015, Bananeiras. **Anais...** Bananeiras: Editora da UFPB, 2015. p.129.

MOGHADAM, A. Z.; SADEGH, A. B.; SHARIFI, S.; HABIBIAN, S. Comparison of intranasal administration of diazepam, midazolam and xylazine in Pigeons: Clinical evaluation. **Iranian Journal of Veterinary Science and technology**. v.1, n.1, p.19-26, 2009.

MOSTACHIO, G. Q.; de-OLIVEIRA, L. D.; CARCIOFI, A. C.; VICENTE, W. R. R. The effects of anesthesia with a combination of intramuscular xylazine–diazepam–ketamine on heart rate, respiratory rate and cloacal temperature in roosters. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.35, n.3, p.232–236. 2008.

NIELSEN, B. N.; FRIIS, S. M.; RØMSING, J.; SCHMIEGELOW, K.; ANDERSON, B. J.; FERREIRÓS, N.; LABOCHA, S.; HENNEBERG, S. W. Intranasal sufentanil/ketamine analgesia in children. **Pediatric Anesthesia**. v.24, n.2, p.170-180, 2014.

PAULA, V. V.; OTSUKI, D. A.; AULER JÚNIOR, J. O. C.; NUNES, T. L.; AMBRÓSIO, A. M.; FANTONI, D. T. The effect of premedication with ketamine, alone or with diazepam, on anaesthesia with sevoflurane in parrots (*Amazona aestiva*). **BMC Veterinary Research**. v.17, n.9, p.142-151, 2013.

PAVEZ, J. C.; HAWKINS, M. G.; PASCOE, P. J.; KNYCH H. K.; KASS, P. H. Effect of fentanyl target-controlled infusions on isoflurane minimum anaesthetic concentration and cardiovascular function in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*). **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.38, n.4 p.344-351, 2011.

PERRINS, C. M. **Firefly encyclopedia of birds**. Buffalo: Firefly Books, 2003. 640 p.

QUEIROZ, E. M. C.; BOPP, S. de. Avaliação dos efeitos clínicos da nalbufina ou midazolam intranasal em galinhas domésticas. In: XXIII Encontro de Iniciação Científica da UFPB, 23., 2015, Bananeiras. **Anais...** Bananeiras: Editora da UFPB, 2015. p.128.

REECE, W. O.; ERICKSON, H. H.; GOFF, J. P.; URMURA, E. E. **Physiology of domestic animals**. 13.ed. New York: Comstock pub. 2004. p.763.

ROCHA, R. W.; ESCOBAR, A. Anestesia em aves. **Investigação**. v.14, n.2, p.1-9, 2015.

SADEGH, A. B. Comparison of intranasal administration of xylazine, diazepam, and midazolam in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*): clinical evaluation. **Journal of Zoo Wildlife Medicine**. v.44, n.2, p.241-244, 2013.

SHETA, S. A.; AL-SARHEED, M. A.; ABDELHALIM, A. A. Intranasal dexmedetomidine vs midazolam for premedication in children undergoing complete dental rehabilitation: a double-blinded randomized controlled trial. **Pediatric Anesthesia**. v.24, n.2, p.181-9, 2014.

TREVISAN, G. A.; SILVA, E. L. DA; CARVALHO, A. L. DE; LUIZ, R. M. EFEITOS anestésicos da administração intranasal ou intramuscular da associação de midazolam e cetamina racêmica ou S+ em periquito australiano (*Melopsittacus undulatus*). **Ciência Animal Brasileira**, v.17, n.1, p.126-132, 2016.

UZUN, M.; YILDIZ, S.; ATALAN, G.; KAYA, M.; SULU, N. Effects of Medetomidine-Ketamine combination anaesthesia on electrocardiographic findings, body temperature, and heart and respiratory rates in domestic pigeons. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences** v.27, p.377-382, 2003.

VACCARIN, C. V.; FREITAS, G. C.; GONÇALVES, G. F.; BOFF, G. A.; BOESING, J. C.; FRANDOLOSO, S. F. Anestesia em aves da família cakatuidae – Relato de Caso. V SEPE, Supl. V. In. Seminário de Ensino, Pesquisa e Extensão, V, 2015, Santa Catarina, **Anais...** V SEPE e V Jornada de Iniciação Científica, 2015.

VARNER, J.; CLIFTON, K. R.; POULOS, S.; BRODERSON, J. R.; WYATT, R. D. Lack of efficacy of injectable ketamine with xylazine or diazepam for anesthesia in chickens. **Lab Animal**. v.33, n.5, p.36-39. 2004.

VESAL, N.; ESKANDARI, M. H. Sedative effects of midazolam and xylazine with or without ketamine and detomidine alone following intranasal administration in Ring-necked parakeets. **Journal of Avian Medicine and Surgery**. v.228, n.3, p.383-388, 2006.

VESAL, N.; ZARE, P. Clinical evaluation of intranasal benzodiazepines, α 2-agonists and their antagonists in canaries. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.33, n.3, p.143-148, 2006.

ANEXO A



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)



CERTIDÃO

João Pessoa, 13 de Julho de 2015.
CEUA nº 083/2015.

Ilmo(a): **Profa. Dra. Simone Bopp**
Departamento de Ciências Veterinárias – CCA – UFPB

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal da Paraíba em sua reunião ordinária de **29/05/2015** analisou e **APROVOU** a execução do projeto **AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DA CETAMINA COM MIDAZOLAM INTRANASAL EM GALINHAS DOMÉSTICAS.**

Com previsão de empregar **12 galinhas domésticas (*Gallus gallus domesticus*)**;
Para serem utilizados no período de **13/07/2015 a 31/08/2016.**

Atenciosamente,

Islania Giselia Albuquerque Gonçalves

Profa. Dra. Islania Giselia Albuquerque Gonçalves
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais da UFPB

Profª. Drª. Islania G. A. Gonçalves
Coordenadora CEUA/UFPB
SIAPE 3366301

Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA
Universidade Federal da Paraíba
www.ufpb.br/ceua/ - ceua@ufpb.br